

А. В. КУРЯТА, И. Л. КАРАВАНСКАЯ, Ю. С. КУШНИР

# ПРИМЕНЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ КАК БАЗОВОГО КОМПОНЕНТА В ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ПРИ СФОРМИРОВАВШЕМСЯ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ НЕЗНАЧИМОМ СТЕНОЗЕ ОТВЕРСТИЯ АОРТЫ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Днепропетровская медицинская академия

*Проведён анализ медикаментозного лечения с обоснованием применения метаболического компонента в комплексной терапии ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности при сформировавшемся гемодинамически незначимом стенозе отверстия аорты. Эффект метаболической коррекции показан при использовании фармацевтического соединения мелдония в виде препарата Вазонат® производства АО «Олайнфарм» (Латвия). Приведены положительные результаты поддержания систолической активности и предупреждения диастолической дисфункции миокарда. Применение Вазоната® целесообразно для стабилизации адаптивно-приспособительных свойств миокарда и профилактики развития критических показателей сердечной деятельности при данной сочетанной патологии, которые могут быть основанием для проведения хирургического лечения.*

**Ключевые слова:** стеноз аорты, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, метаболическая коррекция, Вазонат®.

В настоящее время хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из главных проблем здравоохранения во многих странах мира, в том числе в США и экономически развитых странах Запада [6]. Ежегодные затраты на лечение этих больных значительны, а смертность остаётся высокой [6]. Кроме широкого распространения, сердечную недостаточность характеризует высокий уровень инвалидизации и смертности [1]. Следует отметить, что 70% мужчин и 63% женщин с ХСН умирают в течение 6 лет после первых клинических проявлений болезни, почти половина всех смертельных случаев регистрируется в первый год болезни [1].

С активным внедрением в клиническую практику эхокардиографических методов исследования регистрируется увеличение количества больных с патологическими изменениями в аортальном клапане или в виде стеноза аортального отверстия с явлением кальциноза, что получило название в некоторых источниках литературы «кальцинирующая болезнь клапанов сердца» [8, 10, 16]. Заболеваемость в старшей возрастной группе достигает 46% [13]. Учитывая, что неревматический стеноз отверстия аорты (СОА) у больных пожилого возраста имеет клинические и морфологические отличия от типичного ревматического порока, его роль в развитии ХСН неоднозначна. Кроме того, СОА можно

рассматривать как модель формирования ХСН при ишемической болезни сердца (ИБС) преимущественно за счёт постнагрузки, и таким образом стеноз может играть роль дополнительного самостоятельного фактора возникновения диастолической дисфункции.

Тактика ведения таких больных в настоящее время не нашла отражения в имеющихся рекомендациях, поскольку при формировании СОА из-за «кальцинирующей болезни клапанов сердца» возникает своеобразное третье патологическое состояние в виде сочетания ИБС, ХСН и порока клапана аорты (КА). В данном случае в период до формирования критических значений параметров морфофункциональной активности сердечной мышцы сохраняется возможность пролонгировать кардиальные компенсаторные механизмы, отдавая тем самым формирование «критических» преобразований стеноза отверстия с показаниями к хирургическому лечению.

Несмотря на успехи, достигнутые при терапии больных с ХСН, продолжается поиск новых подходов к лечению этих патологий [9]. Формирование СОА создаёт некоторые ограничения при уже разработанных схемах терапии ИБС и ХСН. Одним из перспективных направлений терапевтической стратегии для данных больных может быть включение в базовый комплекс препаратов метаболического действия.

При данном подходе учитываются особенности морфофункциональных изменений сердечной мышцы, в основе которых лежат последствия сохраняющейся гипоксии. Описанные изменения связаны с развитием ИБС, нарушениями инотропной активности и с формированием ХСН, имеющей тенденцию к усилению со снижением систолической активности за счёт формирования СОА.

Предполагая создание условий стабилизации сократительной активности миокарда в период формирования СОА, полноценной доставки кислорода может быть недостаточно при использовании в терапии дезагрегантов, тромболитических и антисклеротических средств. Что касается снижения потребности в кислороде сердечной мышцы, то, по-видимому, недостаточно применения ингибиторов ангиотензинпревращающих ферментов (АПФ) и  $\beta$ -адреноблокаторов, которые могут негативно влиять на диастолическую активность [12]. Кроме того, с действием  $\beta$ -адреноблокаторов связан хронотропный эффект снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Последнее может негативно влиять на реперфузию ткани сердечной мышцы, тем более в условиях повышенной преднагрузки за счёт формирования СОА. В связи с этим очень важно, что у больных ИБС, ХСН и СОА имеет место сохранение гемодинамических адаптивно-приспособительных процессов и это определяет указанный порок сердца как гемодинамически незначимый. Поэтому при отсутствии критических показателей параметров гемодинамики и оснований для хирургического лечения, по нашему мнению, целесообразно использовать препараты, оптимизирующие потребление кислорода путём коррекции метаболизма сердечной мышцы. Фармакологическую регуляцию в данном направлении можно осуществить активированием катаболизма глюкозы за счёт ингибирования катаболизма жирных кислот (ЖК) миокарда. К препаратам, имеющим упомянутые метаболические мишени, обеспечивающие цитопротекторный эффект от ишемического повреждения миокардиоцита, относятся триметазидин и мелдоний [14]. Эти препараты позво-

ляют оптимизировать потребление кислорода, изменяя баланс метаболизма миокарда, переключая «приоритетность»  $\beta$ -окисления ЖК преимущественно на метаболизацию глюкозы (гликолиз). Благодаря описанным биохимическим преобразованиям снижается потребность ткани миокарда в кислороде, необходимом для обеспечения сократительной функции, без нарушения при этом энергетического метаболизма [2, 5, 14].

Мелдоний — конкурентный ингибитор  $\gamma$ -бутиробетаингидроксилазы, в основе действия которого лежит уменьшение концентрации карнитина в кардиомиоцитах и создание условий ингибирования  $\beta$ -окисления ЖК. Препарат уменьшает доступ в митохондрии миокардиоцитов длинноцепочечных ЖК и карнитина, задерживая накопление их недоокисленных форм, связанное с появлением ацилкоэнзима-А и ацилкарнитина, что сохраняет возможность транспорта АТФ из митохондрий, активизирует гликолиз [2, 3, 15]. В дальнейшем поддерживаются митохондриальные процессы через превращение конечного продукта аэробного гликолиза пирувата в ацетилкоэнзим-А с последующим его включением в цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса).

При этом на каждую произведённую молекулу АТФ требуется на 12% кислорода меньше по сравнению с аналогичной продукцией АТФ за счёт  $\beta$ -окисления ЖК [2, 4, 5]. Таким образом, если при ишемии/гипоксии гликолиз и гликогенолиз являются наиболее энергетически выгодными путями продукции АТФ, то под влиянием мелдония с эффектом управляемого ингибирования  $\beta$ -окисления ЖК создаются условия экономизирования метаболизма со снижением потребности миокарда в кислороде.

Основу описанного направления составил ряд экспериментальных и клинических исследований по изучению действия мелдония на сердечно-сосудистую систему и кардиогемодинамику при ХСН. В 2005 г. в Латвийском институте кардиологии на базе двух медицинских центров был проведён анализ действия комбинированной терапии ингибиторов АПФ, в частности

лизиноприла с мелдонием и монотерапии лизиноприлом на систолическую и диастолическую функцию миокарда, а также оценка действия мелдония на сокращение миокарда у больных с ХСН. Исследование показало, что комбинированная терапия мелдонием и лизиноприлом уменьшает дисфункцию миокарда у больных с ХСН. Доказан положительный эффект действия на сократительную способность миокарда и гемодинамические показатели при ХСН [3]. Установлено, что мелдоний уменьшает клинические проявления ХСН, повышает толерантность к физическим нагрузкам [3].

**Цель исследования** — оценить эффективность комплексной терапии с использованием метаболического корректора препарата Вазонат® (мелдоний) фармацевтической компании «Олайнфарм» (Латвия) у больных ИБС с ХСН и некритическим СОА при сохранённой систолической функции миокарда.

**Материалы и методы.** В исследование был включён 51 больной (20 женщин, 31 мужчина) в возрасте 55-74 лет с ХСН I-III функционального класса (ФК), длительностью заболевания 3-10 лет, обусловленной ИБС. У всех больных диагностирована стенокардия напряжения II-III ФК, у 29 — артериальная гипертензия II-III стадии, 1-2 степени. В анамнезе (1-6 лет) у 19 больных был инфаркт миокарда (ИМ), у 6 — нарушение мозгового кровообращения.

Для достижения достоверности данных и сохранения точности в получаемых конечных результатах, кроме основной группы — больных с гемодинамически незначимым СОА, в исследование включены ещё две группы — без стеноза и без сердечно-сосудистых заболеваний.

Таким образом, в зависимости от наличия СОА больные были разделены на две группы: в I (основная) включено 36 больных с ХСН, обусловленной ИБС, при гемодинамически незначимом СОА, который подтверждали эхокардиографией; во II (группа сравнения) — 15 больных с ХСН на фоне ИБС без данных о наличии СОА. III (контрольную) группу составили 10 лиц сопоставимого возраста без патологии сердечно-сосудистой системы и структурных изменений со стороны сердца.

Диагноз ИБС (стенокардия напряжения) устанавливали на основании стандартных критериев с учётом объективных и дополнительных методов исследования. ХСН диагностировали на основании результатов обследований, рекомендуемых приказом Минздрава Украины № 436 от 03.07.2006 г. (протокол оказания медицинской помощи больным с хронической сердечной недостаточностью). Толерантность к физической нагрузке, определение ФК ХСН проводили на основании данных теста с 6-минутной ходьбой.

Критериями исключения из исследования были перенесённый до 6 мес ИМ, острое нарушение ритма сердца, ХСН IV ФК, сахарный диабет, патология щитовидной железы, непереносимость или наличие аллергических реакций на действующее вещество препарата мелдоний.

Для исследования больных использовали клинические, инструментальные и лабораторные методы. Оценивали субъективные жалобы больного (боль в области сердца, одышка, отёки, учащённое сердцебиение, усталость). Контролировали изменения клинических признаков, уровень артериального давления (АД), ЧСС. АД измеряли по методу Н. Короткова в положении сидя после 5-минутного отдыха, повторно — через 3 мин. Если в двух измерениях разница диастолического АД (АД<sub>д</sub>) составляла более 5 мм рт. ст., проводили дополнительное измерение и вычисляли его среднее значение. Всем больным в первые 2/3 дня после поступления в стационар и через 2 и 4 нед проводили исследование общего анализа крови, биохимическое исследование крови (общий белок сыворотки крови, билирубин, аланинаминотрансферазу — АлАТ, аспартатаминотрансферазу — АсАТ, креатинин, мочевины). Дважды проводили диагностику инструментальным методом: ЭКГ, ЭхоКГ на аппарате «Sonor 2000» по стандартной методике [7, 11, 12]. Диагноз клапанного СОА устанавливали на основании определения (в В- и М-режимах) из парастернальной позиции уплотнения створок КА и уменьшения степени их открытия (<14 мм). Максимальный трансортальный градиент давления составил 18-50 мм рт. ст., в сред-

нем ( $32,5 \pm 5,5$ ) мм рт. ст. Из парастернальной позиции в М-режиме определяли конечно-диастолический (КДР ЛЖ) и конечно-систолический (КСР ЛЖ) размеры левого желудочка (ЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ), размеры левого предсердия (ЛП), фракцию выброса (ФВ) по формуле Teichholz. Массу миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ) рассчитывали по формуле R. Devereux, определяли индекс ММ ЛЖ (ИММ ЛЖ), использовали стандартные критерии гипертрофии ЛЖ.

Переносимость препарата оценивали на основе субъективных ощущений больного, данных объективного и лабораторного исследований.

Больные обеих групп с патологией сердечно-сосудистой системы получали сопоставимую достоверно не отличающуюся терапию: диуретические средства 35% — в I группе и 33,3% — во II, ингибиторы АПФ — соответственно 60 и 70%,  $\beta$ -адреноблокаторы — 80 и 81%, блокаторы медленных кальциевых каналов — 30 и 28,5%, ацетилсалициловую кислоту — 90 и 85,7%, статины — 80 и 85,7%. Назначение данных препаратов не меняли на протяжении всего периода наблюдения. С целью выявления эффективности терапевтического комплекса с Вазонатом® 36 больных ИБС с ХСН и СОА основной группы были разделены на две подгруппы: 20 больных получали дополнительно препарат метаболического действия Вазонат® производства фармацевтической компании «Олайнфарм» (Латвия) по 0,5 мг 2 раза сутки (1 г в сутки), а 16 проводили только стандартную терапию ХСН. Срок наблюдения составил 4 нед.

Полученные результаты обрабатывали

методом вариационной статистики с учётом арифметической оценки достоверности расхождений по критерию Стьюдента общепринятыми методами.

### Результаты и их обсуждение.

Анализ состояния внутрисердечной гемодинамики между двумя исследуемыми группами с кардиальной патологией свидетельствует о достоверном различии с контрольной группой в величине показателей КСР, ЗСЛЖ, МЖП и левого предсердия (ЛП). Гемодинамически незначимый СОА обуславливал увеличение показателя ЗСЛЖ на 21,4% и соответственно ЛП на 10,9% по сравнению с группой больных с ХСН на фоне ИБС без изменений КА (табл. 1).

Анализ данных табл. 1 свидетельствует о преимущественном влиянии формирующегося СОА на уровень толщины мышечной стенки с последующим усугублением нарушений диастолической функции ЛЖ без существенного изменения ФВ.

Для подтверждения сохранения компенсаторно-приспособительных проявлений и отсутствия критических показателей при СОА проведён также анализ гемодинамики в зависимости от диапазона трансклапанного градиента на КА (табл. 2).

Достоверных различий гемодинамических параметров у больных с разной степенью стеноза не выявлено, однако по мере прогрессирования обструкции выносящего тракта ЛЖ толщина ЗСЛЖ и МЖП увеличилась соответственно на 12 и 14%. Таким образом, изменение гемодинамики у больных с СОА было аналогично таковому у больных без СОА (см. табл. 2).

Исходя из подтверждения на первом этапе исследования гипотезы о приори-

Таблица 1. Состояние интракардиальной гемодинамики у больных в зависимости от хронической сердечной недостаточности и стеноза отверстия аорты ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа		
	I ( $n = 36$ )	II ( $n = 15$ )	контрольная ( $n = 10$ )
КДР, см	$5,4 \pm 0,2$	$5,2 \pm 0,2$	$5,0 \pm 0,3$
КСР, см	$3,7 \pm 0,2$ *	$3,6 \pm 0,2$ *	$3,1 \pm 0,1$
ФВ, %	$61,4 \pm 3,5$	$58,2 \pm 2,8$	$62,5 \pm 3,2$
ЗСЛЖ, см	$1,4 \pm 0,1$ *	$1,1 \pm 0,1$ **, *	$1,0 \pm 0,1$
МЖП, см	$1,4 \pm 0,1$ *	$1,2 \pm 0,1$ *	$1,1 \pm 0,1$
ЛП, см	$4,6 \pm 0,1$ *	$4,1 \pm 0,1$ **, *	$3,6 \pm 0,1$

\* Достоверность различия с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

\*\* Достоверность различия между группами исследования, исключая контрольную ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2. Состояние интракардиальной гемодинамики у больных ( $n = 36$ ) с хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца и стеноза отверстия аорты в зависимости от степени стеноза ( $M \pm m$ )

Показатель	Максимальный градиент давления на клапане аорты, мм рт. ст.	
	10 – 34	35 – 50
$d$ ОА, см	3,6 ± 0,2	3,5 ± 0,1
КДР, см	5,4 ± 0,4	5,6 ± 0,3
КСР, см	3,6 ± 0,5	3,9 ± 0,3
ФВ, %	62,2 ± 4,7	54,2 ± 3,8
ЗСЛЖ, см	1,3 ± 0,1	1,4 ± 0,1
МПЖ, см	1,4 ± 0,1	1,3 ± 0,1
$d$ ЛП, см	4,4 ± 0,1	4,6 ± 0,2

Примечание. ОА – отверстие аорты.

тетной роли гемодинамически незначимого СОА при ХСН с сохранённой систолической функцией у больных ИБС на дальнейшее увеличение мышечной массы ЛЖ и прогрессирование диастолической дисфункции ЛЖ, на втором этапе у данных больных изучены два режима медикаментозной терапии в зависимости от включения дополнительно к стандартной терапии корректора метаболизма Вазоната® 1 г в сутки в течение 4 нед. Обоснованность такого подхода, по нашему мнению, состояла, с одной стороны, в эффекте позитивной коррекции энергетического метаболизма миокарда, с другой — значительных сложностях и ограничении в выборе терапевтического комплекса в связи с формирующимся СОА. Это касается применения ингибиторов АПФ, диуретических средств, нитратов,  $\beta$ -адреноблокаторов.

Применение Вазоната® обусловило улучшение субъективных и объективных

показателей. Частота возникновения боли в области сердца уменьшилась у больных I группы на 23,1%, одышка — на 28,1%, общая слабость — на 37,5%, II группы — соответственно на 16,7; 18,2 и 18,57%. Снижение ЧСС было достоверно более выражено у больных, получавших в комплексе терапии препарат метаболического действия (табл. 3), что даёт дополнительные положительные гемодинамические эффекты при формировании СОА.

При выполнении теста с 6-минутной ходьбой было отмечено достоверное увеличение переносимости объёма нагрузки после терапии Вазонатом® в группе наблюдения на 38,1% ( $p < 0,01$ ), после стандартной терапии - на 22,8% ( $p < 0,05$ ). При этом дистанция теста с 6-минутной ходьбой увеличилась с  $258,4 \pm 16,6$  м в начале исследования до  $356,6 \pm 21,8$  м через 4 нед ( $p < 0,01$ ) у больных I группы, во II группе составила  $264,4 \pm 18,6$  м и  $324,4 \pm 20,8$  м

Таблица 3. Изменение показателей кардиогемодинамики у больных с хронической сердечной недостаточностью и стенозом отверстия аорты при использовании в лечении Вазоната® ( $M \pm m$ )

Показатель	Терапия ХСН			
	стандартная ( $n = 16$ )		с включением Вазоната® ( $n = 20$ )	
	до лечения	через 4 нед	до лечения	через 4 нед
АД, мм рт. ст.				
систолическое	151,3 ± 10,5	133,5 ± 9,6*	154,5 ± 12,7	131,3 ± 10,8*
диастолическое	94,7 ± 13,7	82,0 ± 10,0*	94,5 ± 12,2	80,4 ± 11,4*
ЧСС, уд./мин	76,3 ± 6,7	70,2 ± 3,3	68,85 ± 4,2	61,9 ± 2,9***
КСО, мм	48,15 ± 1,85	46,01 ± 1,78	48,35 ± 2,48	46,15 ± 1,94
КДО, мм	136,88 ± 10,08	134,12 ± 8,22	137,15 ± 11,25	134,75 ± 9,35
ФВ, %	60,04 ± 1,41	61,20 ± 1,03	61,35 ± 0,15	64,23 ± 0,17***
УО, мл	86,42 ± 6,98	88,15 ± 5,42	86,34 ± 7,05	88,32 ± 6,46

\* Достоверность различия ( $p < 0,05$ ) показателей в начале и в конце наблюдения в пределах одной группы.

\*\*\* Достоверность различия между двумя группами наблюдения в конце исследования ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4. Динамика лабораторных показателей у больных с хронической сердечной недостаточностью и стенозом отверстия аорты при включении в лечение Вазоната® ( $M \pm m$ )

Показатель	Терапия ХСН			
	стандартная ( $n = 16$ )		включение Вазоната® ( $n = 20$ )	
	до лечения	через 4 нед	до лечения	через 4 нед
Билирубин, ммоль/л	16,10 ± 1,08	16,46 ± 1,94	15,60 ± 1,18	15,78 ± 1,58
АлАТ, ед./л	0,46 ± 0,08	0,44 ± 0,09	0,48 ± 0,09	0,45 ± 0,07
АсАТ, ед./л	0,32 ± 0,05	0,33 ± 0,05	0,34 ± 0,04	0,32 ± 0,06
Мочевина, ммоль/л	5,89 ± 0,74	6,23 ± 0,34	6,03 ± 0,86	5,80 ± 0,71

( $p < 0,05$ ) на фоне достоверного различия уровня конечного показателя между группами, что подтверждает большую интенсивность влияния на данный параметр лечения при дополнительном использовании препарата метаболического действия. Улучшение переносимости физических нагрузок ассоциировалось с позитивной динамикой ФК ХСН: средний ФК в I группе уменьшился с  $3,1 \pm 0,6$  до  $2,4 \pm 0,2$  ( $p < 0,05$ ), что составило 22,6%, во II группе — с  $3,2 \pm 0,5$  до  $2,9 \pm 0,2$  ( $p < 0,05$ ), т. е. 9,4%. При использовании дополнительно Вазоната® у 15% больных отмечен переход III ФК ХСН во II ФК и у 25% — II ФК ХСН в I ФК; при стандартной терапии — соответственно 7,5 и 20%.

Таким образом, включение в комплексную терапию ХСН с сохранённой систолической функцией ЛЖ Вазоната® при формировании гемодинамически незначимого СОА обусловило более интенсивное и быстрое позитивное влияние на клиническое состояние и переносимость физических нагрузок по сравнению со стандартной терапией ХСН. Однако следует отметить, что ограничением нашего исследования является срок наблюдения (4 нед), поэтому, вероятно, необходимы исследования с более пролонгированным периодом, тем не менее полученные результаты подтверждают клиническую эффективность метаболической терапии данных больных.

Выраженного влияния лечения на морфофункциональное состояние в обеих группах не выявлено, что можно было ожидать в связи с отсутствием систолической дисфункции в исходном состоянии и недлительным сроком наблюдения. Однако и в этих условиях исследования эффект терапии с использованием Вазоната® на ФВ ЛЖ был достоверным и более показат

тельным по сравнению с обычной терапией ХСН (см. табл. 3).

Проводимая медикаментозная терапия больных обеих групп показала её хорошую переносимость и безопасность: выраженных побочных реакций и динамики биохимических показателей, которые стали бы поводом для изменения либо отмены проводимой медикаментозной терапии, не наблюдалось (табл. 4).

### Выводы.

1. Анализ гемодинамики у больных ИБС, с ХСН и СОА свидетельствует об отсутствии различий в параметрах не только при разной степени трансклапанного градиента на КА, но также по сравнению с аналогичными параметрами больных ИБС и с ХСН без СОА. В связи с этим терапевтический комплекс с включением Вазоната® обоснован в случаях, когда нельзя провести лечение хирургическим путём или ещё нет показаний к хирургическому вмешательству.

2. Включение препарата метаболического действия Вазоната® (мелдоний) на протяжении 4 нед в комплексное лечение больных ИБС с ХСН при сохранённой систолической функции ЛЖ и сочетании с гемодинамически незначимым СОА обусловило дополнительное положительное влияние на клиническое течение, проявление толерантности к физической нагрузке, ассоциируемым с более интенсивным влиянием на показатели ЧСС и ФВ ЛЖ.

3. При включении Вазоната® в стандартную терапию ХСН с гемодинамически незначимым СОА на фоне ИБС побочных эффектов, потребовавших изменения дозы, длительности приёма либо отмены препарата не наблюдалось, что подтверждает его хорошую переносимость и безопасность.

**Список литературы.**

1. Беленков Ю. Н., Агеев Ф. Т., Мареев В. Ю. Парадоксы сердечной недостаточности: взгляд на проблему на рубеже веков // Сердечная недостаточность. - 2000. - Т. 1, № 1. - С. 54-58.
2. Дамброва М., Дайя Д., Лиепиньш Э. и др. Биохимические механизмы действия милдроната в условиях ишемического стресса // Лік. справа= Врачеб. дело. - 2004. - № 2. - С. 1-5.
3. Дзерве В., Кукуліс І., Матісоне Д. та ін. Вплив милдронату на скорочення міокарду у хворих з ХСН: результати клінічного дослідження // Укр. кардіол. журн. - 2005. - № 6. - С. 91-95.
4. Калвиньш И. Я. Милдронат: механизм действия и перспективы его применения. - Рига: ПАО «Гриндекс», 2002. - 38 с.
5. Калвиньш И. Я. Милдронат и механизмы оптимизации клеточного производства энергии в условиях кислородного голодания // Материалы III Междунар. симпози. «Цереброкардиальная патология — новое в диагностике и лечении». - Судак, 2001. - С. 38.
6. Лазебник Л. Б., Постникова С. Л. Хроническая сердечная недостаточность у больных пожилого возраста // Сердечная недостаточность. - 2000. - Т. 2, № 3. - С. 23-27.
7. Митьков В. В., Сандриков В. А. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. - Т. 5. - М.: Видар, 1998. - 360 с.
8. Овчинников А. Г., Агеев Ф. Т., Мареев В. Ю. Методические аспекты применения доплерэхокардиографии в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка // Consilium-medicum. Сердечная недостаточность. - 2000. - Т. 1, № 2. - С. 3-9.
9. Современные подходы к диагностике и лечению сердечной недостаточности (изложение рекомендаций Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца 2001 г.) // Кардиология. - 2002. - № 6. - С. 65-78.
10. Федоров Ю. В. Клініка, діагностика та лікування кальцинуючої хвороби серця // Журн. АМН України. - 2001. - Т. 7, № 1. - С. 45-54.
11. Фейгенбаум Х. Эхокардиография: Пер. с англ. - М.: Видар, 1999. - 512 с.
12. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure // Eur. Heart. J. - 1998. - N 19. - P. 990-1003.
13. Lindroos M., Kupari M., Heikkila J., Tilvis R. Prevalance of aortic value abnormalities in the elderly: echocardiography study of a randome population sample // Am. J. Cardiol. - 1993. - Vol. 21, N 5. - P. 1220-1225.
14. Lopaschuk G. D. Metabolic approaches to ischaemic heart disease and its management. - N.-Y., 1998. - 44 p.
15. Dzerve V., Matisone P., Kukulis I. et al. Mildronate improves peripheral circulation in patients with chronic heart failure: results of clinical trial // Seminars in cardiology. - 2005. - Vol. 11, N 2. - P. 56-64.
16. Otto C. M., Burwash I. G., Legget M. E. Prospective study of asymptomatic valvular stenosis. Clinical echocardiographic and exercise predictors of outcome // Circulation. - 1997. - N 95. - P. 2262-2270.

### **ВИКОРИСТАННЯ МЕТАБОЛІЧНОЇ ТЕРАПІЇ ЯК БАЗОВОГО КОМПОНЕНТА У ЛІКУВАННІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ПРИ СФОРМОВАНОМУ ГЕМОДИНАМІЧНО НЕЗНАЧУЩОМУ СТЕНОЗІ ОТВОРУ АОРТИ НА ФОНІ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ**

А. В. Курята, І. Л. Караванська, Ю. С. Кушнір (Дніпропетровськ)

*Проведено аналіз медикаментозного лікування з обґрунтуванням використання метаболічного компонента комплексної терапії ішемічної хвороби серця на фоні хронічної серцевої недостатності при сформованому гемодинамічно незначущому стенозі отвору аорти. Ефект метаболічної корекції виявлено при використанні фармацевтичної сполуки мелдонія у вигляді препарату Вазонат® виробництва «Олайнфарм» (Латвія). Наведені позитивні результати щодо стабілізації систолічної активності та запобігання діастолічній дисфункції міокарда. Використання у терапії Вазонату® доцільне для підтримки компенсаторних та адаптивних властивостей міокарда при даній поєднаній патології щодо запобігання критичним показникам серцевої діяльності, є підставою для хірургічного втручання.*

**Ключові слова:** стеноз отвору аорти, ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостаточність, метаболічна корекція, Вазонат®.

### **THE USE OF METABOLIC THERAPY IN THE TREATMENT OF ISCHEMIC HEART DISEASE IN HEMODYNAMICALLY FORMED INSIGNIFICANT AORTIC STENOSIS WITH CHRONIC HEART FAILURE**

A. V. Kuryata, I. L. Karavanskaya, Ju. S. Kushneer (Dnepropetrovsk)

*Analysis of medical treatment was conducted with justified using of the metabolic component in a complex therapy of ischemic heart disease with chronic heart failure in hemodynamically formed insignificant aortic stenoses. The effect of metabolic correction is shown for pharmaceutical compounds Meldoniya in the form of Vasonat® manufactured by "OlainFarm" (Latvia). Positive results of maintenance of systolic activity and prevention of diastolic dysfunction of myocardium were presented. The application of Vasonat® is appropriate for the stabilization of adaptive properties of the myocardium and prophylaxis of the development of critical indicators of heart failure in this combined.*

**Key words:** aortic stenoses, ischemic heart disease, chronic heart failure, metabolic correction, Vasonat®.

## ВАЗОНАТ® MELDOLNIUM

Капсулы 250 мг №40. Ампулы 500 мг/5 мл №10

Регистрационный номер. Капсулы – № UA/9434/01/01. Ампулы – № UA/9434/02/01.

**Состав.** Действующее вещество – мельдония дигидрат (мельдонийум); 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат.

**1 капсула содержит:** действующее вещество – мельдония дигидрат 250 мг. Вспомогательные вещества – крахмал картофельный, кремния диоксид коллоидный безводный, кальция стеарат.

**1 ампула (5 мл раствора для инъекций) содержит:** действующее вещество – мельдония дигидрат 500 мг. Вспомогательные вещества – вода для инъекций.

**Лекарственная форма.** Капсулы. Раствор для инъекций для внутривенного введения.

**Фармакотерапевтическая группа.** Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему. Капсулы – код АТС C01E B. Ампулы – код АТС C01E B 17.

### Клинические характеристики.

**Показания.** В составе комплексной терапии ишемической болезни сердца (стенокардия, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, дисгормональная кардиомиопатия); для лечения острых и хронических нарушений кровоснабжения мозга (мозговые инсульты и хроническая недостаточность мозгового кровообращения); при геморетинальной и кровоизлиянии в сетчатку различной этиологии; при ретинопатии различной этиологии (диабетической, гипертонической); при пониженной работоспособности, физическом перенапряжении, в том числе у спортсменов; в период восстановления после тяжелых заболеваний; для устранения абстинентного синдрома при хроническом алкоголизме (в комбинации со специфической терапией алкоголизма). В составе комплексной терапии неалкогольного стеатогепатита и токсического гепатита.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата. Повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях). Беременность или период кормления грудью.

### Способ применения и дозы.

**В составе комплексной терапии при сердечно-сосудистых заболеваниях и нарушениях мозгового кровообращения.** В/в 5-10 мл/сут (500-1000 мг соответственно), вводят всю дозу сразу или делят на два введения. Курс лечения 4-6 недель.

**В составе комплексной терапии при нарушениях мозгового кровообращения.** В острой фазе – в/в 500 мг/сут в течение 10 дней, с последующим переходом на прием внутрь в виде капсул – 500 мг/сут. Общий курс лечения 4-6 недель. Хронические нарушения мозгового кровообращения – внутрь 500 мг/сут. Возможны повторные курсы терапии (обычно 2-3 раза в год).

**При сосудистой патологии и дистрофических заболеваниях сетчатки.** Парабюльбарно по 0,5 мл раствора для инъекций в течение 10 дней.

**При снижении работоспособности, умственных и физических перегрузках.** В/в 500 мг 1 раз в сутки в течение 10-14 дней или внутрь 500 мг/сут до 4-6 нед. При необходимости лечение повторяют через 2-3 недели.

**В период восстановления после тяжелых заболеваний.** Внутрь 500 мг/сут. Курс лечения составляет от 10-14 дней до 4-6 недель.

**В составе комплексной терапии синдрома абстиненции при хроническом алкоголизме.** 500 мг 2 раза в сутки в течение 7-10 дней до 4-6 недель.

**Лечение гепатита.** 500 мг (2 капсулы) в сутки. Курс лечения 30 дней.

**Побочные реакции.** В отдельных случаях – аллергические реакции (покраснение кожи, кожная сыпь, зуд, отек), возбуждение, тахикардия, изменение артериального давления, диспептические явления.

**Передозировка.** Случаи передозировки не известны. Препарат малотоксичен и не вызывает побочных эффектов, опасных для здоровья пациентов. При резких изменениях артериального давления назначают соответствующее симптоматическое лечение.

**Применение в период беременности или кормления грудью.** Клинические исследования относительно безопасности применения препарата в период беременности не проводились. Во избежание нежелательного влияния на организм матери и плода, во время беременности препарат назначать не рекомендуется. Не обнаружено, экскретируется ли препарат в грудное молоко. При необходимости приема препарата матери на время лечения следует прекратить кормление грудью.

**Применение у детей.** Данные о безопасности и эффективности применения препарата Вазонат® у детей в возрасте до 12 лет отсутствуют.

**Особые указания.** Пациентам с хроническими заболеваниями печени и почек следует соблюдать осторожность при длительном

применении препарата. Ввиду возможного развития возбуждающего эффекта рекомендуется принимать препарат в первой половине дня.

**Влияние на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.** Данные о негативном влиянии препарата на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами отсутствуют.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.** Препарат можно комбинировать с антиангинальными средствами, антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими средствами, сердечными гликозидами, диуретиками и другими препаратами. Следует учитывать, что препарат может усиливать действие нитроглицерина, нифедипина, бета-адреноблокаторов, антигипертензивных средств и периферических вазодилататоров. Не применять одновременно с другими лекарственными средствами, которые содержат мельдоний (возрастает риск развития побочных реакций).

### Фармакологические свойства.

**Фармакодинамика.** Активное вещество препарата Вазонат® мельдонийум является структурным аналогом гамма-бутиробетаина – предшественника карнитина, в составе которого один из атомов водорода заменен атомом азота. Мельдонийум, ингибируя активность гамма-бутиробетаингидроксилазы, снижает биосинтез карнитина и связанный с ним транспорт длинноцепочечных жирных кислот через мембрану клеток, препятствует накоплению в клетках активированных форм неокисленных жирных кислот ацилкарнитина и ацилкоэнзима-А, предотвращая таким образом их неблагоприятное действие. В условиях ишемии мельдонийум восстанавливает равновесие между доставкой и потребностью кислорода в клетке, устраняет нарушение транспорта АТФ, одновременно активизирует альтернативный механизм энергоснабжения – гликолиз, который не требует дополнительного потребления кислорода, что способствует восстановлению энергетического баланса клеток. Препарат оказывает антиишемический и цитопротекторный эффекты.

Терапевтическое действие мельдонийума обусловлено разнообразием его фармакологических свойств. Мельдонийум применяют для повышения физической и умственной работоспособности, в терапии различных хронических сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений мозгового кровообращения. При сердечной недостаточности мельдонийум усиливает сократительную функцию миокарда, повышает толерантность к физическим нагрузкам, снижает частоту приступов стенокардии. При острых и хронических ишемических нарушениях мозгового кровообращения мельдонийум улучшает циркуляцию крови в очаге ишемии, способствует перераспределению крови в пользу ишемизированного участка.

Мельдонийум оказывает тонизирующее действие на центральную нервную систему, устраняет функциональные нарушения соматической и вегетативной нервной системы, в том числе у больных хроническим алкоголизмом в период абстиненции. Мельдонийум также оказывает позитивное воздействие при сосудистой и дистрофической патологии глазного дна. Вазонат® способствует снижению  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы в 1,5 раза. Уменьшает активность воспалительного процесса в печени, выраженность цитолитического и холестатического синдромов. Обладает репаративными свойствами, что проявляется сокращением размеров печени в короткие сроки. Кроме того, мельдонийум обладает метаболическим эффектом, что проявляется в тенденции к нормализации тощаковой гликемии.

**Фармакокинетика.** После приема внутрь препарат хорошо всасывается в ЖКТ. Биодоступность – приблизительно 78%. После однократного перорального приема максимальная концентрация действующего вещества в плазме крови достигается в течение 1-2 часов и является дозозависимой. Биотрансформируется в организме с образованием двух основных метаболитов, которые выводятся почками. Период полувыведения после однократной дозы составляет приблизительно 4 часа, после 8-дневного применения – 10 часов. После внутривенного введения биодоступность препарата составляет 100%, максимальная концентрация действующего вещества достигается сразу же после введения. Период полувыведения составляет 3-6 часов.

**Фармацевтические характеристики.** Основные физико-химические свойства. Капсулы – твердые белые желатиновые капсулы, которые содержат порошок белого или почти белого цвета. Ампулы – прозрачная бесцветная жидкость.

### Условия отпуска из аптек. По рецепту.

**Производитель.** АО «Олайнфарм». АТ «Софарма». Ул. Рупницу 5, Олайне, LV-2114, Латвия. Иллинское шоссе 16, София 1220 Болгария.